

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-247514

(43)Date of publication of application : 11.09.2001

(51)Int.Cl.

C07C 67/347

B01J 27/122

B01J 31/24

C07B 53/00

C07C 67/317

C07C 69/675

C07C 69/716

// C07B 61/00

C07F 7/18

C07M 7:00

(21)Application number : 2000-062046

(71)Applicant : DAIKIN IND LTD

(22)Date of filing : 07.03.2000

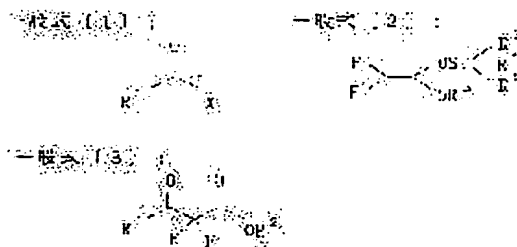
(72)Inventor : IZEKI KATSUHIKO
KUROKI KATSUCHIKA
SAKAMAKI YUKO

(54) PRODUCTION OF ALPHA, ALPHA-DIFLUORO-BETA-KETOESTER, PRODUCTION OF DIFURUOROKETENESILYLACETAL AND PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE ALPHA, ALPHA-DIFLUORO- BETA-HYDROXY ESTER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method of producing an α , α -difluoro- β -ketoester in a high yield and in a large amount, a method of producing a difluoroketenesilylacetal used as an intermediate in the above production method and, a method of producing an optically active α , α -difluoro- β -hydroxyester from the above β -ketoester efficiently and in a large amount.

SOLUTION: This α , α -difluoro- β -ketoester of the following general formula [3] is obtained by reacting an acid halide of the following general formula [1] with the difluoroketene-silylacetal of the following general formula [2] preferably in the presence of a transition metal-based catalyst (wherein, R1 to R5 are each e.g. an alkyl; X1 is a halogen). Further, if necessary, the corresponding optically active α , α -difluoro- β -hydroxyester is introduced by an asymmetric hydrogenation reaction of the above β -ketoester by using a hydrogenation catalyst.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application

converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-247514

(P 2 0 0 1 - 2 4 7 5 1 4 A)

(43) 公開日 平成13年9月11日 (2001. 9. 11)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
C07C 67/347		C07C 67/347	4H006
B01J 27/122		B01J 27/122	X 4H039
31/24		31/24	X 4H049
C07B 53/00		C07B 53/00	B
C07C 67/317		C07C 67/317	

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-62046 (P 2000-62046)

(22) 出願日 平成12年3月7日 (2000. 3. 7)

(71) 出願人 000002853

ダイキン工業株式会社

大阪府大阪市北区中崎西2丁目4番12号

梅田センタービル

(72) 発明者 伊関 克彦

茨城県土浦市乙戸3-5-10

(72) 発明者 黒木 克親

茨城県つくば市御幸が丘3番地 ダイキン
工業株式会社内

(74) 代理人 100076059

弁理士 逢坂 宏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 α 、 α -ジフルオロ- β -ケトエステルの製造方法、及びジフルオロケテンシリルアセタールの製造方法、並びに光学活性な α 、 α -ジフルオロ- β -ヒドロキシエステルの製造方法

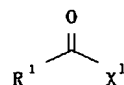
(57) 【要約】

【課題】 α 、 α -ジフルオロ- β -ケトエステルを高い収率で大量に製造する方法と、この製造方法で合成中間体として用いられるジフルオロケテンシリルアセタールの製造方法と、光学活性な α 、 α -ジフルオロ- β -ヒドロキシエステルを前記 β -ケトエステルから効率的に大量に製造する方法とを提供すること。

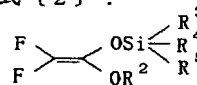
【解決手段】 下記一般式〔1〕の酸ハライドと、下記一般式〔2〕のジフルオロケテンシリルアセタールとを好ましくは遷移金属系触媒の存在下に反応させて、下記一般式〔3〕の α 、 α -ジフルオロ- β -ケトエステルを得、更に必要あれば、この β -ケトエステルを、水添触媒を用いた不斉水素化反応により対応する光学活性な α 、 α -ジフルオロ- β -ヒドロキシエステルに導く。

【化10】

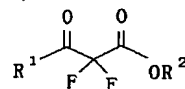
一般式〔1〕：



一般式〔2〕：



一般式〔3〕：



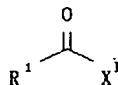
(但し、前記各一般式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 はたとえばアルキル基を示し、 X^1 はハロゲン原子を示す。)

【特許請求の範囲】

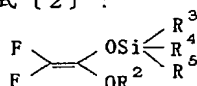
【請求項1】 下記一般式〔1〕で表わされる酸ハライドと、下記一般式〔2〕で表わされるジフルオロケテンシリルアセタールとを無触媒条件下又は金属系触媒の存在下に反応させて、下記一般式〔3〕で表わされる α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルを得ることを特徴とする、 α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルの製造方法。

【化1】

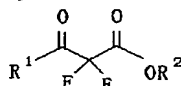
一般式〔1〕：



一般式〔2〕：



一般式〔3〕：



(但し、前記一般式〔1〕、〔2〕及び〔3〕において、 R^1 は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基又はアラルキルオキシ基を示し、 R^2 は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を示し、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、互いに同一の若しくは異なる基であって、互いに共同して環状の基を形成してもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基又はアラルキルオキシ基を示し、また X^1 はハロゲン原子を示す。)

【請求項2】 前記金属系触媒として遷移金属系触媒を用いる、請求項1に記載の α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルの製造方法。

【請求項3】 前記金属系触媒を前記酸ハライドに対して0.0001～100当量用いる、請求項1に記載の α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルの製造方法。

【請求項4】 下記一般式〔4〕で表わされるジフルオロハロ酢酸エステルと亜鉛とトリアルキルハロシランとを用いて、前記ジフルオロケテンシリルアセタールを製造し、このジフルオロケテンシリルアセタールを前記酸ハライドと反応させる、請求項1に記載の α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルの製造方法。

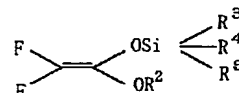
一般式〔4〕： $\text{X}^2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{R}^1$

(但し、前記一般式〔4〕において、 R^1 は前記したものと同一であり、 X^2 は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。)

【請求項5】 下記一般式〔4〕で表わされるジフルオロ酢酸エステルと亜鉛とトリアルキルハロシランとを用いて、下記一般式〔2〕で表わされるジフルオロケテンシリルアセタールを製造することを特徴とする、ジフルオロケテンシリルアセタールの製造方法。

【化2】

一般式〔2〕：

一般式〔4〕： $\text{X}^2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{R}^1$

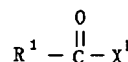
(但し、前記一般式〔2〕及び〔4〕において、 R^1 は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を示し、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、互いに同一の若しくは異なる基であって、互いに共同して環状の基を形成してもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基又はアラルキルオキシ基を示し、また X^2 は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。)

20

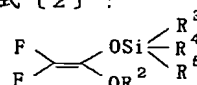
【請求項6】 下記一般式〔1〕で表わされる酸ハライドと、下記一般式〔2〕で表わされるジフルオロケテンシリルアセタールとを無触媒条件下又は金属系触媒の存在下に反応させて、下記一般式〔3〕で表わされる α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルを得、更にこの α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルを、水添触媒を用いた不斉水素化反応により、下記一般式〔5〕で表わされる光学活性な α 、 α -ジフルオロ β -ヒドロキシエステルへ導く、光学活性な α 、 α -ジフルオロ β -ヒドロキシエステルの製造方法。

【化3】

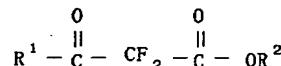
一般式〔1〕：



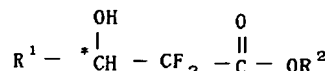
一般式〔2〕：



一般式〔3〕：



一般式〔5〕：



50 (但し、前記一般式〔1〕、〔2〕、〔3〕及び〔5〕

において、 R^1 は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基又はアラルキルオキシ基を示し、 R^2 は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を示し、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、互いに同一の若しくは異なる基であって、互いに共同して環状の基を形成してもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、又はアラルキルオキシ基を示し、 X^1 はハロゲン原子を示し、また C はキラルな炭素原子を示す。）

【請求項7】 前記水添触媒を前記 α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルに対して0.0001~10モル%使用する、請求項1に記載した光学活性な α 、 α -ジフルオロ β -ヒドロキシエステルの製造方法。

【請求項8】 前記水添触媒として、下記一般式〔6〕で表される金属錯体を用いる、請求項6に記載した光学活性な α 、 α -ジフルオロ β -ヒドロキシエステルの製造方法。

一般式〔6〕：

$M(L)$

（但し、前記一般式〔6〕において、 M は金属原子、 L は光学活性なホスフィン配位子を示す。）

【請求項9】 前記金属原子が、 Ru 、 Rh 、 Pd 、 Ir 又は Ni であり、前記配位子が、 (R) 又は (S) -BINAP、 (R) 又は (S) -Tol-BINAP、 (R) 又は (S) -Xyl-BINAP、 (R, R) 又は (S, S) -Me-Duphos、 (R, R) 又は (S, S) -Me-BPE、 (R, R) 又は (S, S) -DiPAMP、 (R, R) 又は (S, S) -CHIRAPHOS、 (R, R) 又は (S, S) -BPPM、 (R, R) 又は (S, S) -NORPHOS、又は (R, R) 又は (S, S) -DIOPである、請求項8に記載した光学活性な α 、 α -ジフルオロ β -ヒドロキシエステルの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、たとえば医薬や農業等の生理活性物質として有用な α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルの製造方法、及びその合成中間体等として有用なジフルオロケテンシリルアセタールの製造方法、並びに光学活性な α 、 α -ジフルオロ β -ヒドロキシエステルの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】一般に、機能性や生理活性を有する既知化合物から、その水素原子をフッ素原子に置き換えることによって得られる化合物は、そのフッ素原子の特異的な電子効果によって、その機能や生理活性が強化されたり、或いは新しい機能や生理活性を発揮することが知ら

れている。

【0003】そのため、既知化合物の原料と類似の構造を持つ含フッ素ビルディングブロックが設計されている〔「90年代のフッ素生理活性物質」石川延男監修CMC社刊（1991）〕、「フッ素系材料の最新動向」山辺正顕、松尾仁編集CMC社刊（1994）〕。

【0004】その典型例の一つとして、 α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルを挙げることができる。これは主に医薬や農業をつくるための重要な合成中間体として知られているものである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、この化合物の製造方法は、以下に述べるように改善すべき問題点を有している。

【0006】たとえば、目的生成物に対応する α 、 α -ジフルオロ β -ヒドロキシエステルを酸化する方法とか、 β -ケトエステルをフッ素化する方法などが公知である。

【0007】しかしながら、これらの方法では使用の欠かせない酸化剤やフッ素化剤などの試薬が高価につくこと、しかも反応収率が低いと言う問題がある（J. Org. Chem. 1989, 54, 661; J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 8563）。

【0008】また、本出願人は既に、特願平11-39332号において、ジフルオロケテンシリルアセタールと酸クロリドとを、トリエチルアミンなどの塩基の存在下に反応させる方法を提供した。

【0009】この製造方法は、量産性等の点において改良がなされているが、反応収率を更に向上させることが望まれており、また反応基質の一般性において問題を残している。

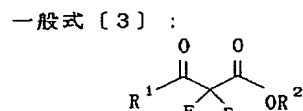
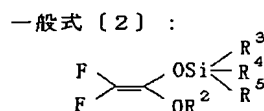
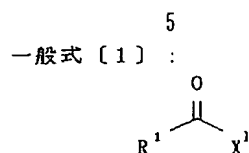
【0010】そのほか、 α -トリメチルシリル α 、 α -ジフルオロアセテートを用いる合成法もあるが、反応収率が低く、その一般性については不明である（J. Org. Chem. 1994, 64, 6717）。

【0011】本発明は上記事情を改善するためになされたものであって、その目的は、 α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルとその誘導体、更にはその合成中間体を一般性に富んだ方法で収率良く合成する方法を提供することにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明の α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルの製造方法は、下記一般式〔1〕で表わされる酸ハライドと、下記一般式〔2〕で表わされるジフルオロケテンシリルアセタールとを無触媒条件下又は金属系触媒の存在下に反応させて、下記一般式〔3〕で表わされる α 、 α -ジフルオロ β -ケトエステルを得ることを特徴とする。

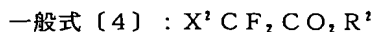
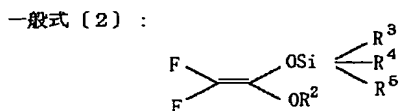
【化4】



(但し、前記一般式〔1〕、〔2〕及び〔3〕において、R¹は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基又はアラルキルオキシ基を示し、R²は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を示し、R³、R⁴及びR⁵は、互いに同一の若しくは異なる基であって、互いに共同して環状の基を形成してもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基又はアラルキルオキシ基を示し、またX¹はフッ素原子、塩素原子、臭素原子等(以下、同様)のハロゲン原子を示す。)

【0013】また、本発明のジフルオロケテンシリルアセタールの製造方法は、下記一般式〔4〕で表わされるジフルオロ酢酸エステルと亜鉛とトリアルキルハロシランとを用いて、下記一般式〔2〕で表わされるジフルオロケテンシリルアセタールを製造することを特徴とする。

【化5】



(但し、前記一般式〔2〕及び〔4〕において、R¹は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を示し、R³、R⁴及びR⁵は、互いに同一の若しくは異なる基であって、互いに共同して環状の基を形成してもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基又はアラルキルオキシ基を示し、またX¹は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子(以下、同様)を示す。)

【0014】また、本発明のα、α-ジフルオロ-β-ヒドロキシエステルの製造方法は、下記一般式〔1〕で

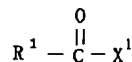
6

表わされる酸ハライドと、下記一般式〔2〕で表わされるジフルオロケテンシリルアセタールとを無触媒条件下又は金属系触媒の存在下に反応させて、下記一般式

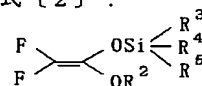
〔3〕で表わされるα、α-ジフルオロ-β-ケトエステルを得、更にこのα、α-ジフルオロ-β-ケトエステルを、水添触媒を用いた不斉水素化反応により、下記一般式〔5〕で表わされる光学活性なα、α-ジフルオロ-β-ヒドロキシエステルへ導くことを特徴とする。

【化6】

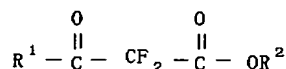
一般式〔1〕:



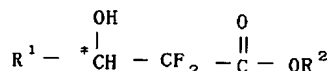
一般式〔2〕:



一般式〔3〕:



一般式〔5〕:



(但し、前記一般式〔1〕、〔2〕、〔3〕及び〔5〕において、R¹はアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基又はアラルキルオキシ基を示し、R²は、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を示し、R³、R⁴及びR⁵は、互いに同一の若しくは異なる基であって、互いに共同して環状の基を形成してもよいアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基又はアラルキルオキシ基を示し、X¹はハロゲン原子を示し、また* Cはキラルな炭素原子を示す。)

【0015】本発明によると、前記一般式〔1〕で表わされる酸ハライドと前記一般式〔2〕で表わされるジフルオロケテンシリルアセタールを、無触媒条件下又は金属系触媒の存在下に反応させるので、たとえば医薬や農業の中間体として有用なα、α-ジフルオロ-β-ケトエステルを従来技術による場合に比べて高い収率で量産することができ、しかも使用する基質の選択範囲を広くすることができる。

【0016】また、上記反応において、ジフルオロケテンシリルアセタールはα、α-ジフルオロ-β-ケトエ

ステルの合成中間体の役割を果たせるものであるが、本発明はこの中間体を、前記一般式〔4〕で表わされるジフルオロ酢酸エステルと亜鉛とトリアルキルハロシランを用いて効率良く製造することができる。

【0017】こうして製造されるジフルオロケテンシリルアセタールは、単離精製することなくそのままの状態で (in situ)、前記酸ハライドと反応させて前記 α 、 α -ジフルオロ- β -ケトエステルをすることができる。つまり、ジフルオロケテンシリルアセタールは、目的物を得る過程において単離を要することなしに 10 そのまま系内で用いても何ら支障が生じないばかりか、工程の効率に大きく貢献することが見出された。

【0018】一方、本発明によると、前記 α 、 α -ジフルオロ- β -ケトエステルから、更に光学活性物質を製造することができる。

【0019】即ち、前記 α 、 α -ジフルオロ- β -ケトエステルを用いて、水添触媒の存在下に不斉水素化反応を行うことによって、光学活性に富む α 、 α -ジフルオロ- β -ヒドロキシエステルを収率よく大量に製造することができる。

【0020】

【発明の実施の形態】以下、本発明を実施の形態に基づいて更に具体的に説明する。

【0021】本発明において、前記一般式〔1〕、

〔2〕、〔3〕又は〔4〕に示されるアルキル基 (又はアルキル) は、直鎖状、分枝鎖状又は環状構造を持つものであり、その内部にヘテロ原子又はハロゲン原子の置換基を有してもよい炭素数1~30の、枝分れがあってもよいメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等のアルキル基; 又はこれと同等の炭素数からなるシクロアルキル基である。 30

【0022】また、前記各一般式中に示されるアリール基 (又はアリール) としては、置換基を有してもよいフェニル基、ナフチル基、アンズリル基、ヘテロ原子又はハロゲン原子を有する複素環芳香族基等が例示できる。その置換基としては、枝分れがあってもよい炭素数1~10個のアルキル基、アルコキシ基、アミノ基等が例示できる。アラルキル基 (又はアラルキル) としては、ベンジル基、p-メチルベンジル基、ナフチルメチル基、フルフリル基、 α -フェネチル基等が例示できる。

【0023】アルケニル基 (又はアルケニル) としては、ビニル基、 β -スチリル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、1-ヘキセニル基、1-デセニル基、シクロヘキセニル基、アリル基、シンナミル基、2-ブテニル基、2-デセニル基等を例示することができる。アルキニル基 (又はアルキニル) としては、エチニル基、フェニルエチニル基、2-プロピニル基等が例示できる。

【0024】本発明の各製造方法に用いる溶媒は、特に限定されるものではないが、好ましいのは、1、3-ジ 50

メチル-2-イミダゾリジノン (DMI)、アセトニトリル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメトキシエタン (DME) 等の非プロトン性溶媒である。

【0025】本発明の α 、 α -ジフルオロ- β -ケトエステルの製造方法では、無触媒の条件下でも反応が進行するが、反応速度が著しく遅くなるので、一般的には金属系触媒を用いた方が好ましい。ただし、ここに言う金属系触媒とは、金属触媒に限らず金属化合物触媒も意味する。

【0026】その金属系触媒としては遷移金属系触媒が好ましい。具体例としては、たとえば塩化第一銅、塩化第二銅、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などを挙げることができるが、中でも塩化第一銅が好ましい。

【0027】本発明における前記金属系触媒の使用量は、前記酸ハライドに対して、0.0001~100当量の範囲から適宜、選択でき、中でも0.1~2.0当量の範囲が好ましい。

【0028】本発明の製造方法における反応温度は、-100℃~200℃の範囲を適宜、選択でき、0℃~100℃の範囲が好ましい。

【0029】また、この方法で製造されるジフルオロケテンシリルアセタールは、これを単独に単離精製することができるが、前述したように前記 α 、 α -ジフルオロ- β -ケトエステルの製造工程において、単離精製せずにそのまま使用することが好ましい。

【0030】次に、本発明によると、 α 、 α -ジフルオロ- β -ケトエステルだけではなく、これから特に光学活性に富む α 、 α -ジフルオロ- β -ヒドロキシエステルを大量に効率よく製造することができる。即ち、前記一般式〔1〕で表わされる酸ハライドと、前記一般式〔2〕で表わされるジフルオロケテンシリルアセタールとを、無触媒条件下、好ましくは前記金属系触媒の存在下に反応させて、前記一般式〔3〕で表わされる α 、 α -ジフルオロ- β -ケトエステルを合成し、更にこの β -ケトエステルを、水添触媒を用いて不斉水素化反応させる。そうすると、上記目的物質を効率よく大量に得ることができる。

【0031】ここで、前記水添触媒を前記 α 、 α -ジフルオロ- β -ケトエステルに対して0.0001~10モル%使用しても、反応が進行する。この水添触媒の使用量は、0.01~1モル%が更によく、例えば0.1モル%又はその前後とする。

【0032】こうした水添触媒として、前記一般式〔6〕で表される金属錯体を用いるのがよい。

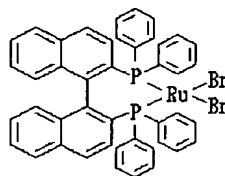
一般式〔6〕:

M〔L〕

(但し、前記一般式〔6〕において、Mは金属原子、Lは光学活性なホスフィン配位子を示す。)

S) -CHIRAPHOS、(R, R) 又は (S, S) -BPPM、(R, R) 又は (S, S) -NORPHOS、又は (R, R) 又は (S, S) -DIOPなどが例示され、例えば、下記の (R) -BINAP を配位子とする $\text{RuCl}_2 \{ (\text{R}) -\text{BINAP} \}$ 、 $\text{RuBr}_2 \{ (\text{R}) -\text{BINAP} \}$ 等がある。

【化 7】



RuBr_2 [(R)-BINAP]

塩化第一銅（198mg、2.0mmol）のDMI（2ml）のけん濁液に、ドデカン酸クロリド（374mg、1.8mmol）を50℃で加え、さらに、ジフルオロケテンエチルトリメチルシリルアセタール（392mg、2.0mg、1.8mmol）を滴下し、50℃で30分攪拌した後、室温にもどし、塩化メチレン（15ml）を加え、沈殿物をセライトろ過した。溶媒を減圧蒸留し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、目的化合物を436mg（87%収率）得た。

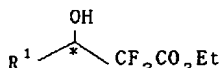
30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.88 (t, J=6.6 Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 12H), 1.35 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.55-1.73 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 4.37 (q, J=7.1 Hz, 2H).

IR (neat) cm^{-1} : 2927, 2856, 1781, 1748, 1314, 1140.

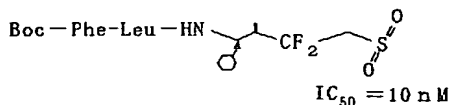
方法1) ドデカン酸クロリドの代わりにベンゾイルクロライドを用いたことを除いて、前記実施例1と同様にして目的化合物を得た〔369mg、90%収率〕。

【0045】方法2）亜鉛末（654mg、10mmol）のアセトニトリル（2.5ml）けん濁液に、1、2-ブromoエタン（0.06ml）とトリメチルシリルクロライド（0.06ml）を40℃で加え10分間攪拌した後、同温度でトリメチルシリルクロライド（1.27ml、10mmol）をさらに加え、プロモジフルオロ酢酸エチル（0.64ml、5.0mmol）を滴下した。同温度で20分攪拌した後、そのけん濁液の上澄みを、あらかじめ用意しておいた塩化第一銅（495ml、5.0mmol）のDMI（5ml）けん濁液に室温で加え、さらにベンゾイルクロライド（0.58m

【化8】



【化9】



【 0 0 4 1 】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はそれに限定されるものではない。

1、5.0 mmol)を加え80℃で2時間攪拌した。反応液を室温にもどし、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、目的化合物を681.2 mg (60%収率)得た。なお、上記けん濁液には、中間体であるジフルオロケテンシリルアセタールが生成されているが、その同定データを下記に示す。

¹⁹F-NMR (THF) δ (ppm): -126.76 (d, J=106Hz), -128.19 (d, J=106Hz)。

【0046】方法3)ベンゾイルクロライド(0.2 mol、1.8 mmol)のDMI(2 ml)溶液に50℃でジフルオロケテンエチルトリメチルシリルアセタール(392 mg、2.0 mmol)を加え、30分攪拌した。反応液を0.5 N HCl水溶液にあげ抽出し、乾燥後、溶媒を減圧留去し、しかるのちシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、目的の化合物119 mg (29%収率)を得た。

【0047】上記目的化合物の分析データを下記に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3H), 4.39 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.48-7.73 (m, 2H), 8.02-8.12 (m, 2H)。

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ (ppm): -108.15 (s, 2F)。

IR (neat) cm⁻¹: 1776, 1716, 1701, 1316, 1159。

【0048】実施例3 (2, 2-ジフルオロ-3-オキソ-5-フェニル吉草酸エチルの合成)

ドデカン酸クロリドの代わりにヒドロシナモイルクロリドを用いたことを除いて、前記実施例1と同様にして目的化合物を得た[369 mg、80%収率]。

【0049】この目的化合物の分析データを下記に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.91-3.14 (m, 4H), 4.33 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.10-7.36 (m, 5H)。

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ (ppm): -114.42 (s, 2F)。

IR (neat) cm⁻¹: 1779, 1749, 1315, 1122。

【0050】実施例4 (2, 2-ジフルオロ-3-オキソ-4-酪酸エチルの合成)

ドデカン酸クロリドの代わりにフェニルアセチルクロリドを用いたことを除いて、前記実施例1と同様にして目的化合物を得た[305 mg、70%収率]。

【0051】この目的化合物の分析データを下記に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.31 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.17-7.42 (m, 5H)。

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ (ppm): -133.80 (s, 2F)。

IR (neat) cm⁻¹: 1779, 1752, 1315, 1143。

【0052】実施例5 (2, 2-ジフルオロ-3-オキソ-3-シクロヘキシルプロピオン酸エチルの合成)

ドデカン酸クロリドの代わりにシクロヘキサカルボニルクロリドを用いたことを除いて、前記実施例1と同様にして目的化合物を得た[341 mg、81%収率]。

【0053】この目的化合物の分析データを下記に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.10-2.00 (m, 10H), 1.35 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.82-2.99 (m, 1H), 4.87 (q, J=7.1 Hz, 2H)。

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ (ppm): -113.63 (s, 2F)。

IR (neat) cm⁻¹: 1781, 1738, 1315, 1144。

【0054】実施例6 (2, 2-ジフルオロ-3-オキソ酪酸エチルの合成)

ドデカン酸クロリドの代わりにアセチルクロリドを用いたことを除いて、前記実施例1と同様にして目的化合物を得た[161 mg、54%収率]。

【0055】この目的化合物の分析データを下記に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.41 (t, J=1.6 Hz, 3H), 4.38 (q, J=7.2 Hz, 2H)。

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ (ppm): -114.20 (s, 2F)。

IR (neat) cm⁻¹: 1779, 1760, 1315, 1135。

【0056】実施例7 (2, 2-ジフルオロ-3-オキソ-4-ペンテン酸エチルの合成)

ドデカン酸クロリドの代わりにシナモイルクロリドを用いたことを除いて、前記実施例1と同様にして目的化合物を得た[334 mg、73%収率]。

【0057】この目的化合物の分析データを下記に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 4.39 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.04-7.17 (m, 1H), 7.38-7.69 (m, 5H), 7.88-7.99 (m, 1H)。

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ (ppm): -114.15 (s, 2F)。

IR (neat) cm⁻¹: 1776, 1706, 1609, 1305, 1127。

30 【0058】実施例8 (2, 2-ジフルオロ-5, 5-ジメチル-3-オキソヘキサ酸エチルの合成)

ドデカン酸クロリドの代わりにtert-ブチルアセチルクロリドを用いたことを除いて、前記実施例1と同様にして目的化合物を得た[272 mg、68%収率]。

【0059】この目的化合物の分析データを下記に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.08 (s, 9H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.61-2.66 (m, 2H), 4.38 (q, J=7.2 Hz, 2H)。

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ (ppm): -114.10 (s, 2F)。

40 IR (neat) cm⁻¹: 1781, 1760, 1314, 1122。

【0060】実施例9 (2, 2-ジフルオロ-3-(2-フリル)-3-オキソプロピオン酸エチルの合成)

ドデカン酸クロリドの代わりに2-フロイルクロリドを用いたことを除いて、前記実施例1と同様にして目的化合物を得た[232 mg、59%収率]。

【0061】この目的化合物の分析データを下記に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H), 4.38 (q, J=7.2 Hz, 2H), 6.62-6.68 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.52-

7.58 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H).

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : -111.00 (s, 2F).

IR (neat) cm⁻¹ : 1778, 1690, 1462, 1159, 1032.

【0062】実施例10 (2, 2-ジフルオロ-4-ベンジルオキシ-3-オキソ酪酸エチルの合成)

ドデカン酸クロリドの代りにベンジルオキシアセチルクロリドを用いたことを除いて、前記実施例1と同様にして目的化合物を得た〔313mg、64%収率〕。

【0063】この目的化合物の分析データを下記に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.32 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.29-7.42 (m, 5H).

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : -115.52 (s, 2F).

IR (neat) cm⁻¹ : 1782, 1765, 1315, 1147, 1124.

【0064】実施例11

実施例1で得た2, 2-ジフルオロ-3-オキソドデカン酸エチル278mg、(1mmol)、RuBr₂

〔(R)-BINAP〕10mg (0.1mmol)および脱気エタノール(3ml)を入れ、水素を導入し

(100atm)、100℃で24時間攪拌した。反応容器を冷やした後、水素を開放し、反応液を取り出した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィーで単離精製し(酢酸エチル:ヘキサン=1:7)、対応するβ-ヒドロキシエステルを得た(280mg、収率100%)。ダイセルOD-Hカラムにより、光学純度を測定

したところ(エタノール:ヘキサン=1:100)、78% eeであった。

【0065】この生成物の分析データを下記に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.81-0.94 (m, 3H), 1.12-2.04 (m, 17H), 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H), 3.90-4.12 (m, 1H), 4.36 (q, J=7.1Hz, 2H).

¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : -115.45 (dd, J=264.1, 7.5Hz, 1F), -123.01 (dd, J=264.1, 15.0Hz, 1F).

IR (neat) cm⁻¹ : 3466, 2926, 1760, 1316, 1094.

10 【0066】

【発明の作用効果】以上に明らかなように、本発明では前記一般式〔1〕で表わされる酸ハライドと、前記一般式〔2〕で表わされるジフルオロケテンシリルアセタールとを、無触媒条件下又は金属系触媒の存在下に反応させるので、たとえば医薬や農薬の合成中間体として有用なα, α-ジフルオロ-β-ケートエステルを高い収率で大量に製造することができる。

20

【0067】そして、一般式〔2〕で表わされるジフルオロケテンシリルアセタールは一般式〔4〕で表わされるジフルオロ酢酸エステルと亜鉛とトリアルキルハロシランとから製造することができ、しかもこのアセタールは前記α, α-ジフルオロ-β-ケートエステルの製造工程にとって効率的に好ましい、単離精製の必要のない形で用いることができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマコード (参考)
C 0 7 C 69/675		C 0 7 C 69/675	
69/716		69/716	Z
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0
C 0 7 F 7/18		C 0 7 F 7/18	A
C 0 7 M 7:00		C 0 7 M 7:00	

(72) 発明者 坂巻 優子
茨城県つくば市御幸が丘3番地 ダイキン
工業株式会社内

Fターム (参考) 4H006 AA02 AC24 AC42 AC44 AC81
BA05 BA23 BA25 BA37 BA48
BA53 BE20 BM10 BM71 BN10
BR10 KA31
4H039 CA60 CB20
4H049 VN01 VP01 VQ10 VQ19 VQ20
VR23 VR41 VS02 VS09 VU36